

Opinioni a confronto: certezze e controversie della ricerca in Tabaccologia

Molimard e Chiamulera esprimono il loro pensiero a proposito di una disputa ancora attuale sul ruolo della nicotina nella dipendenza da tabacco

Tabaccologia, nicotinologia e ricerca

Giacomo Mangiaracina intervista il grande pioniere della Tabaccologia mondiale: il prof. Robert Molimard

Il tabacco è la principale causa di mortalità e morbosità al mondo, eppure la ricerca scientifica sull'argomento è pressoché inesistente. Lei è stato un antesignano a tale riguardo

Vero. Proprio per promuoverla abbiamo creato la *Société de Tabacologie* nel 1983 con le giornate di studio annuali (*Journée de Tabacologie*). Nel corso del quindicesimo anno, nel 1999, la invitammo in Francia visto che, facendo seguito alla nostra esperienza, aveva appena creato con altri colleghi la Società Italiana di Tabaccologia. In seguito venne anche il Dr. Zagà, che parla benissimo il francese, a esporre la sua misurazione di radicali liberi nel fumo nel corso della diciottesima *Journée de Tabacologie*. Ora, per il vostro ventesimo anniversario, saluto il vostro successo e la rivista Tabaccologia.

Su un terreno particolarmente minato da conflitti d'interesse, essa ha saputo mantenere un tono scientifico indipendente.

Però non sono state tutte rose e fiori per voi

Al contrario di voi, la *Société di Tabacologie*, nonostante la mia intransigenza, nel 2000 è caduta purtroppo nelle mani dell'industria farmaceutica, e ho dovuto prendere le distanze. La causa fu la "nicotina". Ero talmente favorevole alle gomme ottimizzate da Fagerström che tentai invano di fare in modo che un laboratorio [1] facesse richiesta della licenza ai laboratori Leo. Conoscevo gli effetti farmacologici della nicotina, e la sua capacità di "fidelizzare" un fumatore.

Lei è stato tra i primi a teorizzare la capacità della nicotina di "fidelizzare" il consumatore

Per prima cosa provoca una rapida elevazione della glicemia, più rapida di quella di una prima colazione. Poi un paradosso degno di nota. Come il caffè, la nicotina accresce la vigilanza, il che spiega il tabagismo dei lavoratori notturni. Essa mima parzialmente la reazione allo stress, descritta da Cannon all'inizio del secolo passato nel gatto aggreddito, come preparazione al combattimento o alla fuga (*fight or flight*). Lo stress libera adrenalina nel circolo sanguigno, stimola nel cervello la sostanza reticolata attivatrice e, tramite le vie ascendenti, associate ai neuroni noradrenergici del *locus coeruleus*, provocano il risveglio cortico-frontale. Le vie discendenti reticolo-spinali stimolano i motoneuroni gamma del corno anteriore del midollo, che fanno contrarre la parte muscolare dei fasci neuromuscolari. La risposta riflessa del motoneurone alfa a questo segnale è l'aumento del tono muscolare, che viene percepito come evento stressante. Eppure i fumatori dicono al contrario che il fumo li rilassa e distende. Già nel 1975, Domino aveva dimostrato che fumando si aboliva il riflesso rotuleo [2]. La percussione del tendine tende il quadricipite, stimolando i neuroni gamma. La risposta riflessa proietta la gamba in avanti. In effetti il neurone gamma emette una reazione collaterale retrograda che "fa sinapsi" con un piccolo interneurone descritto da Renshaw nel corno anteriore del midollo. In questa sinapsi era stata dimostrata per la prima volta un'azione nicoti-

nica dell'acetilcolina a livello di sistema nervoso centrale. Dovrebbe frenare l'eventuale iperattività del motoneurone alfa di una sinapsi dopaminergica, come un "limitatore di velocità". La nicotina stimola questo interneurone abbassando il tono muscolare quindi la sensazione dello stress. Di contro, non potevo ammettere che la nicotina fosse considerata una droga responsabile della dipendenza da tabacco.

Però questa sua posizione le ha causato molti contrasti col mondo scientifico

Avevo molti argomenti dalla mia parte. Al contrario della morfina derivata dall'oppio, della cocaina dalla coca o dell'alcool dalle bevande fermentate, la nicotina non è stata mai usata da sola dai tossicomani. Nessuna considerazione di narcotraffico se si portasse in giro una tanica di nicotina che avrebbe potuto sostituire due milioni di pacchetti di sigarette. Ho cercato di persuadere gli industriali a pubblicizzare solo i suoi effetti farmacologici favorevoli, senza presentarla come "la droga del tabacco", capace di sostituirsi alla sigaretta. Non lo è come la cocaina rispetto alla foglia di coca.

Eppure il tabagismo è una dipendenza. Che ruolo avrebbe allora la nicotina?

I miei ratti di laboratorio non si sono mai iniettati nicotina. La mia assistente Carolina Cohen, che ha continuato a lavorare sull'argomento presso la Sanofi, ha fornito una soluzione [3]. Ciò che è riuscita a dimostrare ha richiesto un gran numero di ratti che il mio laboratorio

non poteva offrirle. Ha selezionato quelli sensibilizzati alla nicotina, misurandone l'aumento dell'attività dopo un'iniezione. Poi, tra loro, quelli che, affamati, imparavano a premere una levetta per ottenere un biscotto. Successivamente ha sostituito la distribuzione del biscotto con un'iniezione di nicotina. I ratti hanno continuato a premere la levetta, dimostrando così che la nicotina creava una dipendenza. A questo punto Carolina associò all'iniezione uno spettacolo di "suoni e luci" con un vibratore e una piccola lampada. Un gruppo continuava a ricevere la nicotina, gli altri una soluzione salina. Questi ultimi non gradirono lo spettacolo e smisero di premere la levetta. Agli altri, giorni dopo, venne tolta la nicotina e accadde che nei tre mesi dello studio, i ratti continuarono a premere la levetta con maggiore intensità.

Che spiegazione ha dato a questo fenomeno?

I ratti avevano certamente gradito la nicotina per il suo effetto iperglicemizzante, come fosse una marcatura. Tutti nella vita siamo sottoposti a eventi "marcanti": lutti, incidenti, gioie, sorprese. Essi si accompagnano con una liberazione di ormoni dello stress, tra i quali l'adrenalina.

Questi eventi si imprimono nell'ippocampo. Un viaggio in Francia si imprime nella vostra foto con la Torre Eiffel. La nicotina ha lo stesso effetto sull'ippocampo. Anche un evento banale, se in contemporanea si fuma, diventa un EVENTO MARCATO. La sigaretta è presente sulla foto cerebrale, quindi sempre associata, e pure marcata. Così la nicotina ha marcato il suono e le luci nell'ippocampo dei ratti, associandoli alle pressioni della levetta e fa loro da apprendimento in modo irresistibile.

Dunque la nicotina sarebbe come una sorta di attrezzo che scolpirebbe nel cervello una serie di eventi della vita quotidiana dandovi un rilievo particolare?

Esattamente. Ma il piacere ricercato in tutta l'elaborazione non è mai

l'attrezzo. Non è il suo strumento di cesello, ma l'opera di Benvenuto Cellini che suscita il piacere estetico. Si spiega, così, perché svapare è due volte più efficace della semplice nicotina per smettere di fumare [4] e che, anche se hanno iniziato con delle ricariche liquide ad alto contenuto di nicotina, la maggioranza dei grandi fumatori rapidamente ne riducono il contenuto, e il 10% finisce con lo svapare un liquido senza nicotina, ciò che non si riscontra con le droghe che inducono una dipendenza. I fumatori sono le uniche autentiche vittime del tabacco. Essi pagano un dazio pesante, a scapito della loro salute e del loro budget. Conoscono i pericoli del tabacco e continuano a fumare.

La dipendenza è una patologia complessa infatti, non solo "nicotinica"

Occorre una ricerca incentrata sul come si vive individualmente una dipendenza. Non c'è ancora. Perché chi avrebbe interesse a fare smettere milioni di fumatori? Non i produttori di tabacco, ovviamente, né lo Stato che ci ricava un tesoretto *cash*, ma neppure l'industria farmaceutica, che si felicita del fatto che la nicotina sia appena più efficace del placebo.

La sua posizione oggi non dovrebbe essere molto felice

Con la *Société de Tabacologie* ho tentato di far comprendere in Francia un linguaggio di verità scientifica e di ragionamento. E adesso mi hanno tolto il diritto alla parola, a un laboratorio e all'insegnamento. Tutta la Scienza è ormai al servizio delle potenti Società anglosassoni. I ricercatori, francesi o italiani, sono letti solo se pubblicano in inglese. E chi impone la propria lingua impone la propria cultura, la sua economia, la sua potenza, il suo modo di pensare. Se la *Brexit* andasse in porto, il Parlamento europeo continuerà a parlare inglese. Saremo forse costretti a imparare il cinese? Sarebbe come abbandonare un padrone per un altro.

Una Scienza democratica e liberale nell'era dell'evidence based?

Gli uomini di scienza hanno bisogno di un linguaggio neutro, per permettere a tutti di esprimersi in modo equo. L'editore dei miei lavori in francese è fallito. Ho recuperato i diritti, ma impossibile e a che pro farli pubblicare nuovamente nella mia lingua? Allora, a 77 anni, ho iniziato a imparare l'esperanto. Sei mesi dopo avevo già tradotto e pubblicato "*La Fumado*", poi "*Lernolibreto por malfumadi*". Possono essere scaricati gratuitamente da questo sito: <http://www.tabac-humain.com/esperanto/publikajoj/>.

Come vede noi diamo parola a tutti perché il dibattito scientifico sia garantito al massimo

In Italia, la vostra rivista *Tabaccologia* salva l'onore. Avete pubblicato l'articolo in cui proprio Fagerström dichiara che il suo famoso test della dipendenza da tabacco non misura in realtà che l'evidente dipendenza dalla sigaretta. Avete anche pubblicato un mio articolo dove smonto questo mito. Nessuno in Francia avrebbe questo coraggio. *Tabaccologia* traduce molti suoi articoli in inglese. Magari un giorno anche in esperanto. Perciò occorre che *Tabaccologia* continui a vivere. Viva *Tabaccologia*, viva la SITAB.

[*Tabaccologia* 2019; 2:28-29]

Bibliografia

1. Laboratoires Jacques Logeais, acquisiti da Chiesi Farmaceutici S.p.a.
2. Domino EF, Von Baumgarten AM. Tobacco cigarette smoking and patellar reflex depression. *Clin Pharmacol Ther* 1969;10:72-9.
3. Cohen C, Perrault G, Griebel G, Soubrié P. Nicotine-associated cues maintain nicotine-seeking behavior in rats several weeks after nicotine withdrawal: reversal by the cannabinoid (CB1) receptor antagonist, rimonabant (SR141716). *Neuropsychopharmacology* 2005;30:145-55.
4. Hajek P, Phillips-Waller A, Przulj D, et al. A randomized trial of e-cigarettes versus nicotine-replacement therapy. *N Engl J Med* 2019;380:629-37.